

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research基于治疗药物监测的奥卡西平活性代谢物
剂量校正浓度影响因素分析Analysis of influencing factors of dose – corrected concentration of the active
metabolites of oxcarbazepine based on therapeutic drug monitoring罗雅¹, 邓国卫¹, 尚德为^{1,2},
温预关^{1,2}, 胡晋卿^{1,2}(1. 广州医科大学 附属脑科医院 药学部, 广东
广州 510370; 2. 广东省神经科学疾病研究重点
实验室、神经致病基因和离子通道病教育部重点
实验室, 广东 广州 510370)LUO Ya¹, DENG Guo – wei¹,
SHANG De – wei^{1,2},
WEN Yu – guan^{1,2},
HU Jin – qing^{1,2}(1. Department of Pharmacy, The
Affiliated Brain Hospital, Guangzhou
Medical University, Guangzhou 510370,
Guangdong Province, China; 2. Key
Laboratory of Neurogenetics and
Channelopathies of Guangdong Province
and the Ministry of Education of China,
Guangzhou Medical University, Guangzhou
510370, Guangdong Province, China)基金项目: 广东省科技创新战略专项资金资助
项目(2018A0303130074); 广州市医
学重点学科基金资助项目(2025 –
2027年)作者简介: 罗雅(2000 –), 女, 硕士研究生, 主要
从事药物评价及医院药学方面的
研究通信作者: 胡晋卿, 副主任药师, 硕士生导师
MP: 15915724486
E – mail: 2018760374@gzhmu.edu.cn

摘要:目的 探讨影响奥卡西平(OXC)活性代谢物[10 – 羟基卡马西平(MHD)]的剂量校正浓度(C/D)的因素, 为该药的临床合理应用提供参考。
方法 收集接受OXC治疗且进行治疗药物监测(TDM)的住院患者的MHD血药浓度监测数据161份, 并收集该类人群的人口学、合并用药、诊断及生化检验等相关资料, 用SPSS 27.0软件进行数据统计并对结果进行分析。**结果** 年龄、体质指数(BMI)、合并用药、诊断对MHD C/D值的影响均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。18岁以下的患者C/D高于18 ~ 65岁患者; 成年患者中, 女性C/D值显著高于男性; 低体质量组C/D值均显著高于正常体质量组、超质量组及肥胖组; 联合使用丙戊酸组C/D显著低于非丙戊酸组; OXC在治疗癫痫患者时C/D值显著低于治疗非癫痫患者。仅11例(8.20%)患者用药后血钠低于正常值范围, 且治疗前后血钠值、血清肌酸酐值、谷丙转氨酶值均无显著性差异(均 $P > 0.05$)。多元线性回归分析结果表明, BMI对MHD的C/D具有影响($P < 0.05$)。**结论** OXC安全性较好, 临床使用OXC时, 应根据性别、年龄、BMI、合并用药、诊断进行个体化给药。

关键词: 奥卡西平代谢物; 治疗药物监测; 剂量校正浓度; 影响因素

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.09.004

中图分类号: R971.6 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)09-1218-05

Abstract: Objective To investigate the influencing factors of the dose – corrected concentration (C/D) of the active metabolite of oxcarbazepine (OXC) [10 – hydroxycarbazepine (MHD)] and to provide the reference for the rational clinical use of this drug. **Methods**

A total of 161 MHD blood concentrations were collected from the therapeutic drug monitoring (TDM) data of inpatients who received OXC treatment, as well as demographic information, comedications, diagnosis, and associated clinical chemistry results. Data analysis was carried out through the SPSS 27.0 software. **Results** The effects of age, body mass index (BMI), comedications and diagnosis on MHD C/D values were statistically significant (all $P < 0.05$). The C/D value of patients under 18 years old was higher than that of patients between 18 to 65 years old. The C/D value of female patients was higher than that of male patients in adults. The C/D value of the underweight group was higher than the normal, overweight and obese groups. The C/D value of patients combined with valproic acid was significantly lower than that of patients who didn't. The C/D value of epilepsy patients was significantly lower

than that of patients who weren't diagnosed with this disease. Only 11 patients (8.20%) had blood sodium below the normal value range after medication, and there was no significant difference in blood sodium value, serum creatinine value, and glutamic - pyruvic transaminase value before and after treatment (all $P > 0.05$). The results of multiple linear regression analysis showed that BMI had an effect on the C/D of MHD ($P < 0.05$). **Conclusion** OXC has relatively good safety profile, and the effects of gender, age, BMI, comedications and diagnosis should be taken into consideration when OXC is prescribed.

Key words: metabolite of oxcarbazepine; therapeutic drug monitoring; dose - corrected concentration; influencing factor

奥卡西平 (oxcarbazepine, OXC) 是新一代抗癫痫药 (antiepileptic drugs, AEDs), 较常规 AEDs 具有更小的酶诱导作用, 药物相互作用少, 耐受性好, 常作为成人、儿童部分性癫痫发作的一线药物^[1]。根据《中国双相障碍防治指南》^[2], OXC 在临床实践中还可被广泛用于治疗双相情感障碍、抑郁等精神障碍^[3]。OXC 属于无活性的前体药物, 口服给药后, 其在体内被快速降解为 10 - 羟基卡马西平 (10 - hydroxycarbazepine, MHD), MHD 是 OXC 发挥主要药效的活性物质, 在尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 (UDP - glucuronosyltransferase, UGT) 催化下与葡萄糖醛酸结合并通过肾排出^[1]。目前, 有关 OXC 药代动力学结合血药浓度监测来开展的研究较少, 无法为接受 OXC 治疗的癫痫及精神障碍患者提供合理用药参考。本研究通过搜集病历资料进行回顾性研究, 以探讨影响 MHD 剂量校正浓度 (dose - corrected concentration, C/D) 的因素。

材料、对象与方法

1 研究对象

收集本院 2022 年 1 月至 2024 年 1 月期间接受 OXC 治疗的住院患者的 MHD 血药浓度监测数据, 共获得 161 例 MHD 血药浓度监测数据。同时收集相关信息, 涵盖了性别、年龄、身高、体质量、所接受的给药剂量、是否合并使用其他药物以及诊断等关键信息。本研究经广州医科大学附属脑科医院伦理委员会批准 [伦理批号: (2021) 第 (27) 号]。

入选标准 ①接受 OXC 治疗的住院患者; ②测定血清中 MHD 浓度, 确保血药浓度已达稳态。

排除标准 ①患者资料不全; ②血药浓度低于检测下限, 对于多次检测的患者, 仅使用最近 1 次测量的浓度; ③严重肝、肾损害; ④患有其他严重生理疾病者。

2 药品、试剂与仪器

奥卡西平片 (商品名: 曲莱), 规格: 每片 0.15 g, 批号: T0284、T0291、TLK21、TMA96、TMA77、TNH27、TNJ90、TNN30、TXP53、TYC14, 注册证号: 国药准字

HJ20171030, 意大利 Novartis Farma S. p. A 公司生产; 奥卡西平片 (商品名: 万仪), 规格: 每片 0.3 g, 批号: 70123088、70123085、70123063、70123059、70123058、70123037、70123029、70123018、70122085、70122078, 批准文号: 国药准字 H20040192, 湖北人福药业有限公司生产。OXC, 规格: 每瓶 10 mg, 纯度: 96%, 批号: 21 - ZEA - 75 - 1, OXC - D4, 规格: 每瓶 2.5 mg, 纯度: >95%, 批号: 6 - NAV - 171 - 1, 均购自加拿大 Toronto Research Chemicals Inc。

LCMS - 8040 高效液相色谱串联质谱 (high performance liquid chromatography - mass spectrometry, HPLC - MS/MS) 仪, 日本岛津公司产品。

3 血样采集和浓度测定

血样采集 于上午 7 时至 8 时采集患者稳态谷浓度的静脉血样 3 ~ 5 mL。

样本处理 吸取血样 100 μL , 加入内标工作液 20 μL 和乙腈 500 μL 作为沉淀剂, 涡旋振荡仪混匀 1 min, 以 $1.45 \times 10^4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 分离上清液并转移至进样瓶中进行浓度测定。

色谱条件 用 Agilent XDB - C_{18} 色谱柱 (4.6 mm $\times$ 50.0 mm, 1.8 - Micron, 600 Bar), 流动相 A 与 B 的比例为 7:3, A 为甲醇: 水 (75:25, v/v), 含 5 mmol $\cdot \text{L}^{-1}$ 甲酸铵和 0.1% 甲酸; B 为乙腈: 水, (50:50, v/v)。柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$, 进样量: 1 μL , 流速: 0.8 mL $\cdot \text{min}^{-1}$ 。

质谱条件 离子源为电喷雾离子源 (electrospray ionization, ESI), 正离子模式, 加热模块温度: 400 $^{\circ}\text{C}$, 干燥气为氮气 (流速: 12 L $\cdot \text{min}^{-1}$), 雾化气流速: 3 L $\cdot \text{min}^{-1}$ 。用多反应监测模式, OXC 和内标用于定量分析的离子对分别为 m/z 253.10 $\rightarrow$ 236.10 (OXC), m/z 257.10 $\rightarrow$ 240.10 (OXC - D4)。

定量范围 20 ~ 2 000 ng $\cdot \text{mL}^{-1}$ 。

4 统计学处理

用 SPSS 27.0 软件分析性别、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、合并用药、精神诊断等对 MHD C/D 值的影响。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态

分布以中位数 $M(P25, P75)$ 表示。比较2组数据时,符合正态则用独立样本 t 检验,否则非参数秩和检验评估差异。对于多组间的比较,则适宜用单因素方差分析(One - Way ANOVA)。简单的线性回归分析方法,以探究剂量与浓度之间的关联性,用斯皮尔曼等级相关(Spearman's correlation coefficient for ranked data, Spearman)检验进行相关分析。

结 果

1 OXC 剂量与血药浓度

161例患者MHD的平均血药浓度为 $(1.15 \pm 0.56) \times 10^4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 95% 置信区间 $(1.06 \sim 1.24) \times 10^4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 共有87例(54.04%)血药浓度处于治疗窗参考范围内,74例(45.96%)血药浓度低于治疗窗下限。最低值为 $97.15 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 最高值为 $2.73 \times 10^4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。MHD的中位剂量为 $600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 中位 C/D 值为 $15.12 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

药物剂量是影响血液中药物浓度的关键要素,因此,通过简单线性回归分析探讨血药浓度($y, \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)与给药剂量(x)之间的关系,得到方程: $y = 2\,070.00 + 12.74x (R^2 = 0.55)$ 。根据方程,二者之间成正比例关系,给药剂量对血药浓度的影响程度约为54.5%。

2 性别、年龄、BMI、合并用药及诊断对 C/D 的影响

2.1 性别对 C/D 的影响

经过统计,有76例男性患者,85例女性患者,其 C/D 中位值分别为14.68和15.15 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。排除未成年人后共105例,将性别再次分组,女性患者 C/D 值显著高于男性,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$),提示在18岁以上患者中,性别可能对 C/D 值产生影响。

2.2 年龄对 C/D 的影响

总计161例患者群体中,年龄在18岁以下患者有56例,18~65岁患者97例,大于65岁患者8例,其 C/D 中位值分别为16.67、14.35和18.79 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 18岁以下的患者 C/D 显著高于18~65岁患者,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。提示MHD的 C/D 值可能受年龄的影响。

2.3 BMI 对 C/D 的影响

根据BMI标准^[4]将患者划分为4个组别:低体质量组($< 18.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $n = 30$)、正常体质量组($18.5 \sim 23.9 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $n = 64$)、超质量组($> 23.9 \sim < 28.0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $n = 38$)以及肥胖组($\geq 28.0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$,

表1 性别、年龄、体质量指数(BMI)、合并用药及诊断对10-羟基卡马西平(MHD)剂量校正浓度(C/D)的影响

Table 1 Effects of gender, age, body mass index (BMI), comedications and diagnosis on the dose - corrected concentration (C/D) of 10 - hydroxycarbazepine (MHD)

Item	Group	<i>n</i>	Dose ($\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) [▲]	Concentration ($\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	$C/D (\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{d})$
Gender	Male	76	600(600,900)	$(1.09 \pm 0.54) \times 10^4$	14.68(12.13,19.07) [▲]
	Female	85	600(600,900)	$(1.20 \pm 0.58) \times 10^4$	15.15(12.30,18.93) [▲]
Gender(≥ 18)	Male	61	600(600,900)	$(1.00 \pm 0.59) \times 10^4$	13.51 $\pm$ 6.67
	Female	44	600(600,900)	$(1.23 \pm 0.55) \times 10^4$	16.75 $\pm$ 5.25 [△]
Age(year)	<18	56	600(600,900)	$(1.24 \pm 0.52) \times 10^4$	16.67(13.66,22.30) ^{▲*}
	18-65	97	600(600,900)	$(1.11 \pm 0.58) \times 10^4$	14.35(10.99,17.97) [▲]
	>65	8	600(300,825)	$(9.58 \pm 5.23) \times 10^3$	18.79(12.42,21.04) [▲]
BMI($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	<18.5	30	600(300,900)	$(1.21 \pm 0.53) \times 10^4$	18.39(14.63,23.62) ^{▲**}
	18.5-23.9	64	600(600,900)	$(1.15 \pm 0.56) \times 10^4$	14.56(12.51,20.79) [▲]
	>23.9- <28.0	38	600(600,900)	$(1.08 \pm 0.61) \times 10^4$	14.44(10.96,18.39) [▲]
	≥ 28.0	29	900(600,900)	$(1.15 \pm 0.57) \times 10^4$	14.19(10.70,16.05) [▲]
Comedication	Quetiapine	49	600(600,900)	$(1.14 \pm 0.56) \times 10^4$	15.20(12.65,18.63) [▲]
	No quetiapine	112	600(600,900)	$(1.15 \pm 0.57) \times 10^4$	14.75(11.92,19.35) [▲]
	Valproic acid	31	600(600,900)	$(1.16 \pm 0.55) \times 10^4$	14.73(12.59,18.15) ^{▲#}
	No valproic acid	130	600(600,900)	$(1.14 \pm 0.57) \times 10^4$	15.24(11.99,19.54) [▲]
	Olanzapine	38	600(600,900)	$(1.15 \pm 0.53) \times 10^4$	14.19(10.06,18.02) [▲]
	No olanzapine	123	600(600,900)	$(1.15 \pm 0.58) \times 10^4$	15.36(12.81,19.21) [▲]
Diagnosis	No epilepsy	122	600(600,900)	$(1.17 \pm 0.55) \times 10^4$	15.17(12.02,19.14) ^{▲△}
	Epilepsy	39	600(600,900)	$(1.07 \pm 0.60) \times 10^4$	14.63(13.16,18.54) [▲]

▲: $M(P25, P75)$; Compared with male group, [△] $P < 0.05$; Compared with patients aged 18-65 group, ^{*} $P < 0.05$; Compared with patients with BMI of 18.5-23.9, >23.9- <28.0 and $\geq 28.0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ groups, ^{**} $P < 0.05$; Compared with patients who did not receive valproic acid in combination group, [#] $P < 0.05$; Compared with patients in the epilepsy group, [△] $P < 0.05$.

$n = 29$)。其对应的 C/D 中位值分别为 18.39、14.56、14.44、14.19 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 经比较, 低体质量组 C/D 值均显著高于正常体质量组、超质量组及肥胖组, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。即患者的 BMI 过低可能对 MHD 的 C/D 产生影响。

2.4 合并用药对 C/D 的影响

本研究共涉及联合用药 19 种, 仅列出与 OXC 联合用药排名频次前 3 的药物, 分别为喹硫平 (49 例)、奥氮平 (38 例)、丙戊酸 (31 例)。经过对比分析, 比较联合使用喹硫平组、奥氮平组、丙戊酸组与相应未联合使用组之间的 C/D 比值, 结果显示, OXC 联合使用丙戊酸组明显低于未联合使用组 ($P < 0.05$), 喹硫平、奥氮平对 MHD 的 C/D 无影响, 见表 1。

2.5 诊断对 C/D 的影响

根据患者的诊断, 可分为无癫痫诊断组和癫痫诊断组, 其 C/D 中位值分别为 15.17 和 14.63 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 无癫痫诊断组显著高于癫痫诊断组, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。且在癫痫患者中合用丙戊酸的频率 (43.60%) 高于无癫痫诊断的患者 (11.50%), 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.6 其他

治疗前后血钠值中位数均为 139 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 其中 11 例 (8.20%) 患者用药后低于正常值范围 (135 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 且用药后血钠值与浓度、 C/D 几乎无相关性 ($r < 0.1$)。治疗前后谷丙转氨酶 (glutamic - pyruvic transaminase, GPT) 中位数分别为 15.0 和 14.5 $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$; 治疗前后血清肌酸酐平均值分别为 (61.67 ± 17.51) 和 (61.27 ± 18.43) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

3 多重线性回归分析探究 OXC 代谢物 C/D 的影响因素

本研究用逐步回归法依次将性别、年龄、BMI、合并用药以及精神诊断等变量纳入分析模型。经过统计分析, BMI 在回归方程中呈现出显著的统计学意义 ($F = 12.51, P < 0.001, R^2 = 0.07$), 方程: $y = 25.05 - 0.38 \cdot \text{BMI}$ ($R^2 = 0.07$), 性别、年龄、合并用药及精神诊断比较, 在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

讨 论

OXC 作为新一代抗癫痫药物兼心境稳定剂, 由肝中的芳基酮还原酶 (cytosolic arylketone reductases) 还

原为 MHD^[5]。参考神经精神药理学与药物精神病学 (Arbeits gemeinschaft for Neuropsychopharmacology and Pharmacopsychiatry, AGNP) 所发布的共识指南, MHD 的有效血药浓度应维持在 10 ~ 35 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内^[6]。本研究中, 有 87 例 (54.04%) 血药浓度在治疗窗参考范围内, 74 例 (45.96%) 血药浓度低于治疗窗下限, AGNP 指南中治疗窗范围目标人群主要来自欧美国家。LU 等^[7]研究显示, *UGTs* 突变基因加快该药的代谢且在亚洲人中的等位基因突变频率高于其他种族, 同时克兢兢^[8]、刘思婷^[9]等研究表明, 突变基因携带者 MHD 血药浓度显著较低, 提示 *UGT* 基因或许会影响 MHD 血药浓度。

有研究表明, 不同性别患儿的 MHD 血药浓度无显著性差异^[10]。但本研究发现, 在成年患者组中性别对 C/D 有影响, 且女性高于男性。这与另一项回顾性研究结果一致^[11], 主要是由于男性和女性在生理上的差异导致, 同样剂量的亲脂性药物在女性身上可能分布体积更广、起效更快、作用持续时间更长。

本研究发现, 年龄可能对 C/D 有影响, 其中 18 岁以下患者 C/D 高于 18 ~ 65 岁患者。曾晓云等^[12]研究表明, 儿童患者丙戊酸的 C/D 值也明显高于成年患者。一方面相对于成人, 儿童的肝药酶发育尚未完全, 其酶活性较低, 药物的代谢能力较弱, 消除速度较慢; 另一方面, 儿童肾小球滤过率和肾血流量低, 对药物的总消除速度低于成人, 导致血药浓度升高。不同研究结果存在一些差异, 王彦改等^[10]研究发现, 与年长患儿相比, 年幼患儿需服用更大剂量的 OXC。也有研究表明, 年龄与 MHD 浓度无相关性^[13]。本研究中, 低体质量组的 C/D 均显著高于正常体质量组、超质量组和肥胖组, 体质量过轻的患者由于体内脂肪含量和水分含量相对较少, 可能导致药物在体内的分布容积减小, 使得药物浓度相对较高, 这与曾晓云等^[12]研究结果一致。YAO 等^[1]研究也表明, MHD 血药浓度与体质量密切相关。在合并用药的研究中, 联合使用丙戊酸组 C/D 显著低于非丙戊酸组, 李龙宽等^[14]研究表明, 当丙戊酸与 OXC 联合用药时, 可使 MHD 血药浓度平均降低 0 ~ 18%。由于 MHD 的药代动力学复杂, 不同实验结果有所不同, 有研究认为 MHD 的代谢不受其他药物影响^[15], 也有研究认为与丙戊酸合用时能提高 MHD 血药浓度^[16], 故 OXC 与丙戊酸合用时, 可适当调整给药剂量, 并密切监控患者体内 MHD 的浓度变化。本研究发现, OXC 治疗癫痫患者的 C/D 值显著低于无癫痫诊断的患者, 原因可能与上

述的药物相互作用有关,癫痫患者合用丙戊酸的频率(43.60%)高于无癫痫诊断的患者(11.50%),在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$);同时,癫痫和其他精神障碍的病理生理学存在差异,这一差异是否也对上述结果产生影响尚有待进一步研究。

低钠血症是 OXC 治疗患者最常见的药物不良反应之一,本研究中仅 11 例(8.20%)患者出现轻微低钠血症(低于 $135 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$),且治疗前后血钠值、血清肌酐值和 GPT 值均无显著性差异(均 $P > 0.05$),提示在当前治疗剂量下 OXC 用于癫痫或其他精神障碍的患者安全性较好,药物不良反应少。

本研究提示:在临床实践中使用 OXC 时,应考虑患者性别、年龄、BMI、合并用药、诊断等因素制定个体化给药方案;尤其是低体质量人群,应从低剂量开始逐步给药,并密切关注监测 MHD 血药浓度,以保证治疗安全、有效。

参考文献:

- [1] YAO N, HUANG S, HUANG A, *et al.* Analysis of influencing factors on monohydroxylated derivative of oxcarbazepine plasma concentration in children with epilepsy[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, 78(10): 1667—1675.
- [2] 汪作为, 马燕桃, 陈俊, 等. 中国双相障碍防治指南: 基于循证的选择[J]. *中华精神科杂志*, 2017, 50(2): 96—100.
- [3] MORAN P, MUCCI F, BARONI S, *et al.* Effectiveness of clozapine, oxcarbazepine and rivastigmine combination in a bipolar disorder patient with initial cerebral atrophy[J]. *Clin Case Rep*, 2020, 8(2): 254—257.
- [4] FREIGANG R, GEIER A K, SCHMID G L, *et al.* Misclassification of self-reported body mass index categories[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2020, 117(15): 253—260.
- [5] LI X, WEI S, WU H, *et al.* Population pharmacokinetics of oxcarbazepine active metabolite in Chinese children with epilepsy[J]. *Eur J Pediatr*, 2023, 182(10): 4509—4521.
- [6] HIEMKE C, BERGRMANN N, CLEMENT H, *et al.* Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017[J]. *Pharmacopsychiat*, 2018, 51(1—2): 9—62.
- [7] LU Y, FANG Y, WU X, *et al.* Effects of UGT1A9 genetic polymorphisms on monohydroxylated derivative of oxcarbazepine concentrations and oxcarbazepine monotherapeutic efficacy in Chinese patients with epilepsy[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(3): 307—315.
- [8] 克兢兢, 王丹, 朱延梅. UGT 基因多态性与抗癫痫药物代谢关系的研究进展[J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(2): 226—228, 234.
- [9] 刘思婷, 柯承杰, 刘周杰, 等. 药物代谢酶和转运体基因多态性与中国癫痫患儿服用奥卡西平的活性代谢物血药浓度关联性研究[J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(22): 3146—3151.
- [10] 王彦改, 刘博, 杨昆, 等. 儿童癫痫患者奥卡西平活性代谢物血药浓度影响因素分析[J]. *中国药师*, 2018, 21(12): 2180—2182.
- [11] GUO Z, CHEN C, DENG S, *et al.* Factors influencing concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in psychiatric outpatients taking immediate-release formulations of risperidone[J/OL]. *Hum Psychopharm Clin*, 2024, 39(1): e2886. 2024-01-30 [2024-04-01]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hup.2886>.
- [12] 曾晓云, 林子琦, 葛冰琛, 等. 丙戊酸在癫痫患者中的血清药物浓度/剂量比影响因素研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(8): 914—916, 919.
- [13] 房寅, 胡文彬, 吴君霞, 等. 癫痫患者奥卡西平血药浓度与性别、年龄的关系评估[J]. *中医药临床杂志*, 2017, 29(8): 1143—1146.
- [14] 李龙宽, 谢娟, 张玲敏, 等. 左乙拉西坦及奥卡西平对癫痫患儿丙戊酸钠及其代谢产物 2-丙基-2-戊烯酸血药浓度的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(1): 41—45.
- [15] LIN W W, WANG C L, JIAO Z, *et al.* Glomerular filtration rate is a major predictor of clearance of oxcarbazepine active metabolite in adult Chinese epileptic patients: A population pharmacokinetic analysis[J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(5): 665—673.
- [16] 杨佳. 中国癫痫患者奥卡西平活性代谢产物的群体药动学研究[D]. 福建 福州: 福建医科大学, 2019.

(收稿日期 2024-10-20)